



Introducción

La prematuridad contribuyó en 2008 al 66% de la mortalidad infantil (MI) en la República Argentina. Por esta razón, se constituye en un grave problema para la salud de los niños. Es causante del 50% al 70% de la mortalidad neonatal (MN) y del 50% de las alteraciones neurológicas.¹

Es responsable de complicaciones neonatales a corto plazo tales como depresión al nacer, síndrome de dificultad respiratoria (SDR), hemorragia intraventricular (HIV), sepsis, trastornos metabólicos, enterocolitis necrotizante (ECN), *ductus* arterioso persistente, displasia broncopulmonar, apneas y fibroplasia retrolental. A largo plazo se ha asociado con complicaciones como parálisis cerebral, retraso mental, compromiso de visión y pérdida de audición.

El objetivo de estas recomendaciones es la disminución de la tasa de morbilidad de la prematuridad.

Definición

El parto prematuro (PP) es definido por la OMS como el que ocurre entre las semanas 20 y 37 de gestación.^{3,4} Se presentan 3 entidades clínicas bien definidas relacionadas con el PP:

1. Ruptura prematura de membranas (RPM) (30%)
2. Nacimiento pretérmino indicado por causas maternas o fetales (40%)
3. Parto pretérmino con membranas íntegras o idiopático (30%).

Clasificación

Según su evolución clínica:¹¹

- Pretérmino < 32 semanas, que a su vez se dividen en:¹²
 - Extremos (20 a 27 semanas)
 - Moderados (28 a 32 semanas)
- Pretérmino \geq 32 semanas (32 a 36 semanas)

Los embarazos **menores de 32 semanas** tienen mayor morbilidad a corto y largo plazo y se acompañan más frecuentemente de signos clínicos o subclínicos de infección genital y/o urinaria. Tienden a recidivar en embarazos posteriores y clínicamente se acompañan de enfermedad periodontal, estrés materno o fetal. Predominan en ciertas poblaciones (afroamericanos, hispanos) y están asociados con factores genéticos.¹¹

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dr. Daniel Dapelo
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	29/07	13/08



La vía de infección más frecuente es la vaginal ascendente. En estudios realizados en membranas de PP espontáneos que terminaron en cesárea, se encontraron altos porcentajes de infección ocasionada por los mismos gérmenes que se encuentran en la vagina. Los porcentajes de cultivos positivos resultaron en proporción inversa a la edad gestacional (EG): 60% positivos a las 23 y 24 semanas, pero menos frecuente alrededor de las 34 semanas de EG.^{13,14,15} También se encontraron gérmenes que acompañan a las vaginosis bacterianas (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Bacteroides*, *Peptoestreptococcus*, *Trichomonas*, *Escherichia coli*, *estreptococos del grupo B*).

En cuanto a los factores genéticos se encontró una hipersensibilidad para la respuesta a la infección y una mayor presencia de polimorfismos para el alelo del factor de necrosis tumoral alfa 308 (TNF-A 308) en mujeres de ascendencia africana e hispana, las que además presentan mayor frecuencia de vaginosis bacteriana.^{16,17,18}

Los embarazos mayores a 32 semanas presentan menor morbilidad y menor probabilidad de recidiva. Se vinculan frecuentemente con mayor volumen uterino (polihidramnios, gestaciones múltiples).¹⁰ Se asocian además con metrorragias del primer y segundo trimestre, así como con traumatismos y hábitos de vida perjudiciales (violencia, excesos laborales, consumo de tabaco y drogas)^{11,19,20}

Factores de Riesgo para el Nacimiento Prematuro

No Modificables	Modificables
PP previo	Tabaquismo
Raza africana o americana	Drogas ilegales
Edad (< 18 años ó > 40 años)	Falta de control prenatal
Desnutrición/baja ganancia de peso en el embarazo	Período intergestas < a 6 meses
Bajo nivel socioeconómico	Anemia
Injurias o anomalías cervicales	Bacteriuria / infecciones urinarias
Anomalías uterinas o miomas.	Infecciones genitales
Dilatación cervical prematura (> 2 cm) o borramiento (> 80%)	¿Estrés laboral?
Sobredistensión uterina (embarazos múltiples, polihidramnios)	¿Estrés personal?
Enfermedades odontológicas	
¿Sangrado vaginal? ¿Actividad uterina excesiva?	



El riesgo de PP aumenta en función del antecedente de PP previos. El riesgo se incrementa en un 17.2% ante el antecedente de 2 PP previos; la probabilidad sube a un 28% en el tercer embarazo.

Acciones a Desarrollar

La prevención se encara desde los 3 niveles de atención:

- **NIVEL PRIMARIO:** se refiere a todas aquellas acciones que se realicen a fin de **eliminar o disminuir factores de riesgo en la población general** sin antecedentes de nacimiento prematuro (NP). Podemos actuar en etapa preconcepcional o en etapas tempranas del embarazo.
- **NIVEL SECUNDARIO:** se refiere a las acciones de **diagnóstico y prevención tempranos de enfermedades recurrentes en personas con riesgo demostrado**, es decir, aquellas pacientes que ya presentaron un embarazo con NP o en quienes se asocian otros factores de riesgo.
- **NIVEL TERCIARIO:** Son las acciones destinadas a **reducir la morbimortalidad después que se ha producido el daño**, esto es, una vez que se ha desencadenado una amenaza de PP o un trabajo de PP.^{22,23,24}

Acciones a Nivel Primario

- Estilo de vida y conductas: evitar adicciones (tabaco, alcohol, drogas). Derivación a consultorio de cesación tabáquica. Mejorar condiciones laborales y de vida (estrés).^{25,26,27,28}
- Suplementos nutricionales: se ha observado que en mujeres con una alimentación rica en ácidos omega-3, el embarazo se prolonga una semana en relación con poblaciones con otra alimentación.^{29,30}
- Cuidado odontológico: si bien no se ha llegado a conclusiones definitivas, se aconseja tanto en la etapa preconcepcional como durante la gestación una consulta odontológica para asegurar una correcta salud bucal en la embarazada.³¹
- Pesquisa de infecciones urinarias, bacteriurias asintomáticas: búsqueda de infección del tracto urinario para detectarlas y tratarlas en etapas precoces del embarazo. Se ha encontrado fuerte asociación entre infecciones urinarias altas y PP. Se realiza *screening* para detectar la presencia de bacteriuria en la primera visita a todas las embarazadas. Se debe solicitar un urocultivo alrededor de las 12 semanas de EG (recomendación grado A).^{31,32,33,34,35,36,37} **Las embarazadas asintomáticas y las embarazadas de bajo riesgo no deben ser sometidas a pesquisa de vaginosis bacteriana.**³⁷
- Examen digital: los datos actuales sugieren que no es efectivo como predictor de PP en mujeres que no presentan factores de riesgo.³⁸



- Medición de la longitud del cuello uterino: el resultado del análisis de numerosos trabajos de ecografía transvaginal (TV) aplicado a la población general indica que tienden a ser poco satisfactorias en las poblaciones de bajo riesgo, con un valor predictivo positivo bajo.^{41,42}

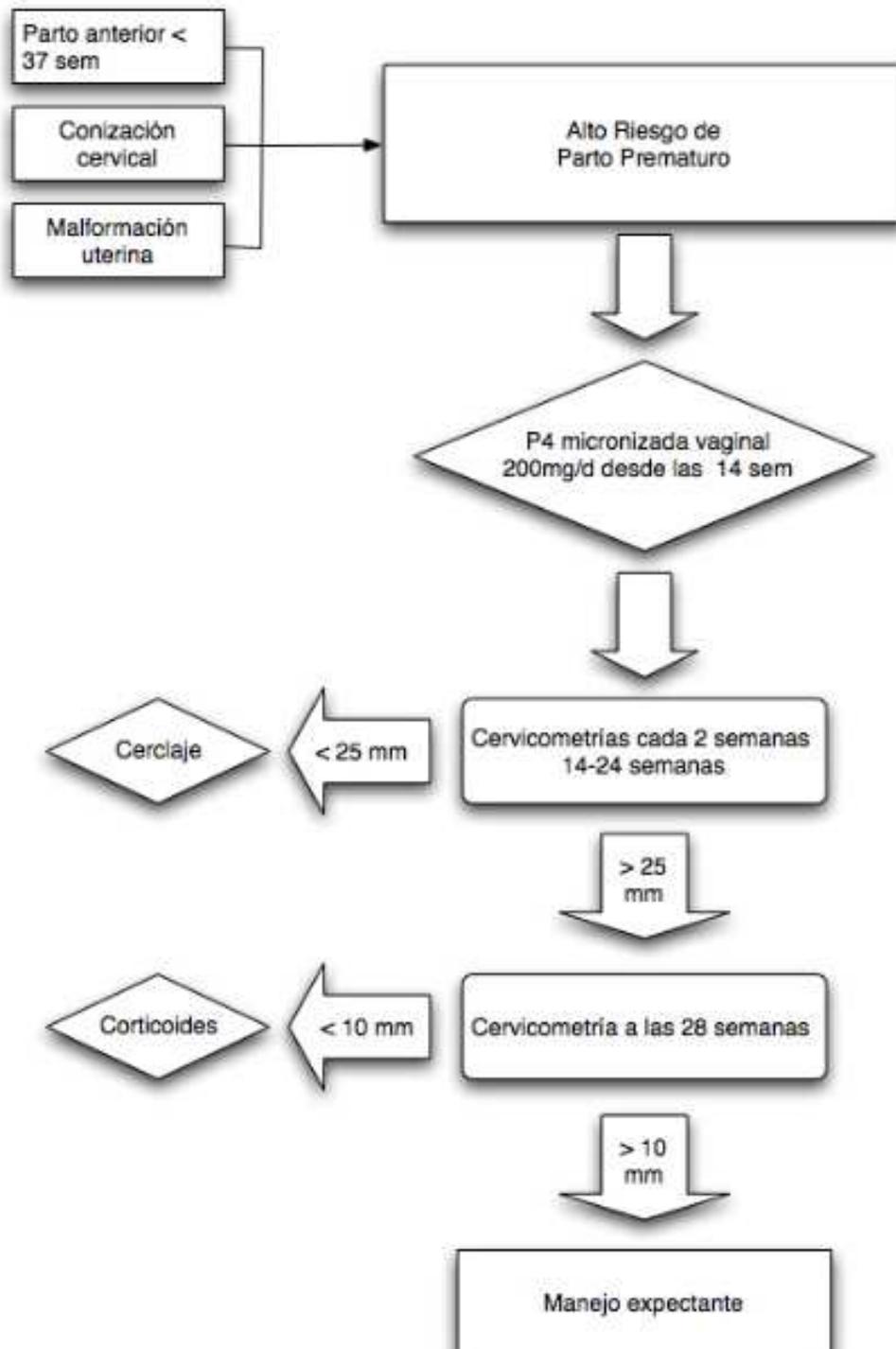
Acciones a Nivel Secundario

- Estilo de vida: se aconseja a las embarazadas con factores de riesgo que eviten las jornadas laborales prolongadas, en especial si su actividad se realiza de pie durante largos periodos. Asimismo, se indica evitar los trabajos que impliquen actividad durante la noche.^{25,27}
- Suplementos nutricionales: se sugiere una alimentación completa con todos los nutrientes, vitaminas y minerales. Últimamente se han encontrado beneficios con el suplemento con ácidos omega-3 en el embarazo en pacientes con antecedentes de PP.⁴³
- Examen digital: su realización rutinaria en pacientes con alto riesgo es controvertida; sin embargo no parece aumentar el riesgo de RPM o ascenso de gérmenes. No hay evidencia de beneficio con el tacto digital rutinario (nivel de evidencia 1B)⁴⁴
- Antibióticos en vaginosis bacteriana: las embarazadas con alto riesgo de PP pueden resultar beneficiadas con la pesquisa y tratamiento de la vaginosis bacteriana. Se propone metronidazol (500 mg por vía oral, 2 veces por día durante 7 días) o clindamicina (300 mg por vía oral, 2 veces por día durante 7 días). La prueba debe repetirse al mes para confirmar la eficacia de la terapia.³⁷
- Uso de progesterona en prevención secundaria:
 - Su uso podría ser útil en aquellas pacientes con antecedentes de PP o con cuello uterino acortado. Desde la aparición del primer trabajo en 1956,⁴⁵ se han publicado numerosos estudios al respecto. En los últimos años se halló evidencia suficiente que sustenta el uso de la progesterona en pacientes con antecedentes de PP con el objetivo de prevenir un NP posterior.^{46,47,48}
 - No se han encontrado efectos adversos fetales con el uso de la progesterona. No se halló asociación entre exposición a las hormonas sexuales en el primer trimestre y malformaciones genitales externas. En aquellas mujeres expuestas a hormonas sexuales después de la concepción mediante fertilización asistida no se aumentó el riesgo de malformaciones fetales en el primer trimestre.^{49,50}
 - Las recomendaciones del *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) indican que es importante ofrecer el uso de la progesterona para la prolongación del embarazo **sólo** a mujeres con historia documentada de PP espontáneos menores de 37 semanas.
 - Son necesarios mayores estudios para evaluar la mejor preparación, dosis y vía de administración, así como otras indicaciones en su uso para la prevención de esta entidad.⁵¹

- En cuanto a los resultados neonatales se ha encontrado disminución de la incidencia de VIH y de peso inferior a los 2500 g.
- Finalmente, sobre la base de la evidencia actual:^{52,53,54,55}
 1. Las mujeres con riesgo de PP deben ser alentadas a participar en estudios para valorar el papel de la progesterona como reductora de los riesgos.
 2. Las pacientes deben ser informadas sobre la falta de conocimiento de los resultados neonatales, así como de la dosis y vía de administración. Asimismo, se informará a aquellas con cuello corto sobre los beneficios encontrados con el uso de progesterona para prevenir el PP.
 3. Las mujeres y los médicos tratantes deben saber que aquellas con antecedente de PP previo y/o cuello uterino < 15 mm a las 22 a 26 semanas (diagnosticado por ecografía) podrían ser candidatas para el uso de progesterona.
 4. Si se opta por el uso de progesterona, las dosis serán:
 - a) Para prevención en mujeres con historia de PP previo: 17-alfa-hidroxiprogesterona 250 mg intramusculares semanales, o progesterona micronizada 100 mg intravaginales al día.
 - b) Para prevención en mujeres con cuello < 15 mm detectado por ecografía TV a las 22 a 26 semanas: progesterona micronizada 200 mg intravaginales por día.
- Ecografía TV para medición de longitud cervical
 - La evaluación seriada semanal por ecografía TV entre las 16 y las 18.6 semanas de gestación predice el PP espontáneo antes de las 35 semanas en mujeres de alto riesgo (nivel de evidencia 2).^{7,42,56}
 - La vía TV es de elección para la valoración ecográfica del cérvix utilizando la medida más corta de la longitud cervical.
 - Su realización está indicada en pacientes con alto riesgo de PP, ya que el acortamiento de cuello se asocia con mayor riesgo de NP. La ecografía TV tiene un alto valor predictivo negativo si la longitud cervical es de 3 cm o más después de las 24 semanas de EG. Esta información debe ser utilizada para evitar internaciones innecesarias.
 - La medición TV es superior a la digital para predecir PP. El examen digital y el ecográfico deben complementarse al considerar posición, reblandecimiento y dilatación, sobre todo en embarazos con EG \geq 34 semanas.



- Cerclaje: es necesario poder diagnosticar cuales son las pacientes que se beneficiarían con el procedimiento. Una revisión Cochrane concluyó con recomendación grado C que:⁵⁹
 1. Hasta que no se disponga de mayor información, no se debe ofrecer el cerclaje a pacientes de bajo riesgo.
 2. El cerclaje cervical debe cumplir un papel en las pacientes con muy alto riesgo de aborto durante el segundo trimestre debido a un factor cervical (pérdidas en el 2do trimestre o acortamiento progresivo del cuello uterino diagnosticado por ecografía TV del cuello uterino).
 3. Es muy difícil determinar cuáles son las mujeres que abortarán debido a un factor cervical. Es posible que se trate a mujeres en forma innecesaria.
 4. La evidencia disponible hasta el momento no alcanza para adoptar conclusiones firmes.
 5. Se considera que el cerclaje estaría indicado sólo en ausencia de infección.^{22,59}





Acciones a Nivel Terciario

- Prueba de fibronectina: posee alta especificidad y baja sensibilidad para un umbral de 50 ng/ml (evidencia 1A). La presencia de fibronectina (> 50 ng/ml) en la secreción cervicovaginal representa un riesgo incrementado para NP. Su excelente valor predictivo negativo es tranquilizador, especialmente dentro de un período de 15 días posterior a la toma de la muestra. Es clínicamente útil para descartar NP en pacientes sintomáticas, lo que evitaría tratamientos innecesarios.^{12,60}
- Ecografía TV en mujeres sintomáticas:
 - La medición de la longitud del cérvix mediante ecografía TV es más apropiada que el examen digital para la evaluación del riesgo de NP en pacientes con membranas intactas.²³ Se toman como umbrales para predecir PP las siguientes longitudes cervicales mediante ecografía TV:
 1. En embarazos < 32 semanas: ≤ 25 mm.
 2. En embarazos ≥ 32 semanas: ≤ 15 mm.
- La fibronectina fetal y la ecografía TV fueron poco exitosas para predecir PP pero resultaron sumamente útiles para identificar a aquellas pacientes que no presentaron riesgo inmediato de PP evitando así intervenciones innecesarias.⁶¹

Conducta en Pacientes Sintomáticas

Diagnóstico Clínico de la Amenaza de PP

Se efectuará el diagnóstico de amenaza de PP ante:

1. Presencia de contracciones uterinas con una frecuencia de 2 en 10 minutos, 4 en 20 minutos u 8 en 60 minutos, acompañadas de cualquiera de los siguientes ítems:
2. Ruptura de membranas
3. Dilatación cervical ≤ 3 cm de borramiento $\leq 50\%$ o cambios cervicales detectados en exámenes seriados entre las 20 y 36.6 semanas de gestación.⁶²

Evaluación Clínica y Obstétrica

- Contracciones, presión pelviana, flujo vaginal excesivo, dolor lumbar, dolor abdominal.
- Evaluación inicial
 - Detección de latidos fetales.
 - Control manual de dinámica uterina en 20 minutos
 - Especuloscopia: descartar RPM y/o colpitis. Tomar muestra para cultivo de flujo.
 - Tacto vaginal.



- Exámenes complementarios:
 - *Non stress test* (NST): a partir de las 32 semanas.
 - Ecografía: cervicometría de ingreso. Actualizar la biometría fetal si la última tiene más de 14 días, o para completar estudio de la vitalidad fetal.
 - Laboratorio (hemograma, coagulograma, glucemia, sedimento de orina, urocultivo)

En caso de **duda diagnóstica**, se indica observación en guardia entre 2 y 12 h (máximo) y reevaluación por el mismo operador. Si presenta mayores modificaciones cervicales, aunque tenga dinámica irregular se considera amenaza de PP.

Tratamiento

1. Maduración pulmonar fetal (MPF)
2. Uteroinhibición
3. No hay evidencia de que el reposo, la hidratación o la sedación sean beneficiosos.

MPF con betametasona: (Recomendación A)

- Dosis: 12 mg intramusculares cada 24 h por 48 h.
- La terapia antenatal con corticoides para la inducción de la maduración pulmonar fetal disminuye la mortalidad, el síndrome de SDR y el riesgo de infección por VIH en niños prematuros.
- Se realiza en todo embarazo con amenaza de PP entre las 24 y las 34 semanas de EG, o ante un resultado de análisis de líquido amniótico por amniocentesis que informe inmadurez pulmonar en embarazos mayores a 34 semanas.
- Estudios recientes, aleatorizados y controlados, para única dosis o dosis múltiples cada 14 días, encontraron que las dosis múltiples no mejoran los resultados de los RN prematuros; en cambio, se asociaron con disminución del peso, talla y circunferencia cefálica al nacimiento. Por lo tanto, no se recomiendan las dosis múltiples.⁹⁹⁻¹⁰²
- Si se prolonga el embarazo más allá de una semana desde la aplicación de la primera dosis, se evaluará la repetición si la paciente presenta nuevamente riesgo de NP, especialmente si la dosis fue administrada con anterioridad a las 26 semanas (recomendación B).⁹⁵
- Recientemente se estableció la recomendación de uso de corticoides en aquellas pacientes que serán sometidas a cesárea electiva antes de las 38.6 semanas (recomendación A).
- Se contraindica ante corioamnionitis, tuberculosis, porfiria, hiperglucemia grave, sepsis. Se recomienda precaución en la diabetes (se deberá incrementar la frecuencia de los controles glucémicos y se ajustará en función de ellos las dosis de insulina subcutánea o intravenosa).¹⁰⁰⁻¹⁰²



Uteroinhibición

- Las revisiones sistemáticas acerca de la terapia tocolítica concluyen que, aunque los tocolíticos pueden prolongar el embarazo, no está demostrado que mejoren los resultados perinatales.
- Se deben administrar tocolíticos en forma concomitantemente con corticoides. Está discutido cuál es la EG en que deben comenzarse.
- Es conveniente comenzar la terapia tocolítica con atosiban; de no existir la posibilidad de utilizar esta droga, sería adecuado indicar hexoprenalina. En caso de fracaso, se usa indometacina como droga de segunda elección.
- Se puede considerar prolongar la uteroinhibición más allá de las 34 semanas. Si la paciente comienza con contractilidad después de finalizada la tocólisis, se puede repetir, pero convendría cambiar la droga.

El **atosiban** es un antagonista competitivo del receptor de ocitocina.⁶⁸⁻⁶⁹ Tiene menor cantidad de efectos adversos en la madre; por ello, es el de primera elección. Los efectos adversos pueden ser náuseas, mareos y cefaleas. Se considera que el atosiban puede prolongar el embarazo entre 48 h y 7 días.⁷⁰ Múltiples estudios han investigado la utilidad de esta droga y han demostrado que es eficaz en retrasar el parto en 24 h, 48 h y 7 días, comparado con placebo y con ritodrina.⁶⁸

En relación con **los agentes beta-miméticos (hexoprenalina, ritodrina e isoxuprina)**, según las investigaciones más recientes, la indicación estaría limitada al manejo de una amenaza de PP sin otras complicaciones entre las 24 y 34 semanas. Se reduce el número de partos en las primeras 48 h desde el comienzo del tratamiento, pero no se observó reducción de la mortalidad perinatal. Los efectos adversos maternos incluyen arritmias, edema agudo de pulmón, hipotensión, taquicardia, hiperglucemia, hiperinsulinemia, etc. Las reacciones adversas fetales comprenden taquicardia, hiperinsulinemia, hiperglucemia neonatal, hipertrofia miocárdica y septal, íleo. Se destaca que atosiban y hexoprenalina fueron igualmente eficaces en detener las contracciones, pero el atosiban presenta un mejor perfil de seguridad.⁷⁷

La **indometacina** se inicia en dosis de 75 a 100 mg por vía rectal y luego se continúa con 75 mg cada 12 h por vía oral. Se recomienda asociar un protector gástrico. Es una droga relativamente segura y un agente tocolítico efectivo. Se utiliza hasta las 32 semanas. En muchos estudios se ha demostrado su asociación con oligoamnios por disminución del flujo renal fetal y cierre del *ductus* (50% por encima de las 32 semanas) cuando se utiliza por más de 48 h a dosis de 200 mg. Debido a esto, se desaconseja su uso por tiempo prolongado y se contraindica luego de las 32 semanas de EG.

La **nifedipina** es el bloqueante de los canales de calcio más comúnmente utilizado en tocólisis. Actúa por disminución del calcio intracelular. Se administra por vía oral en dosis



de 10 mg cada 20 minutos hasta un máximo de 4 dosis, sucedido de 10 mg cada 4 h ó 20 mg cada 6 h. Si bien es más segura que los betamiméticos, se asocia con efectos adversos maternos como náuseas, hipotensión transitoria, palpitaciones, taquicardia transitoria y cefalea. Se contraindica en caso de presión arterial inferior a 90/50 mm Hg, insuficiencia cardíaca o ante uso concomitante de otro inhibidor de los canales del calcio, como el sulfato de magnesio.

Se advierte que no existe evidencia suficiente que sustente el uso de **progesterona** como tratamiento de las pacientes sintomáticas. Los 2 trabajos publicados a la fecha que figuran en la revisión Cochrane tienen un número muy pequeño de participantes para llegar a conclusiones válidas; además, sus resultados fueron contradictorios.⁹¹⁻⁹² El beneficio de añadir progesterona intravaginal como tratamiento a las pacientes con amenaza de PP (grupo de alto riesgo de parto prematuro) todavía no ha sido demostrado.⁹³

Finalizada la uteroinhibición parenteral, la terapia de mantenimiento por vía oral no está indicada, ya que no disminuye el riesgo de PP, parto recurrente o SDR. Tampoco aumenta el intervalo de tiempo hasta el parto o el peso del RN. Por otra parte, los antibióticos no deben ser indicados en forma rutinaria en pacientes con amenaza de PP sin evidencia clínica de infección.

Condiciones al Egreso Hospitalario

- Finalizada la terapia (uteroinhibición, betametasona) con > 24 h sin vía intravenosa.
- Asintomática (sin dinámica uterina).
- Cervicometría por ecografía TV > 25 mm con menos de 2 cm de dilatación.
- Urocultivo negativo (o indicar tratamiento para infección urinaria)
- Paciente en condiciones de realizar reposo relativo y con nivel de alarma suficiente.
- Seguimiento del cultivo de flujo.
- **Manejo luego del alta.**
 - Control semanal hasta las 34 semanas o su finalización.
 - Reposo relativo.
 - Sin uteroinhibición oral.
 - NST: al ingreso y semanal a partir de las 32 semanas.

Antibióticos en la Amenaza de PP

Las evidencias publicadas hasta el momento no encontraron beneficios con el uso de antibióticos para prevenir el PP, ni reducción de la mortalidad o la morbilidad en pacientes con membranas intactas.



Los antibióticos no deben ser indicados en forma rutinaria en pacientes con amenaza de PP sin evidencia clínica de infección.¹⁰⁸

Se recomienda la profilaxis para estreptococo beta-hemolítico del grupo B en aquellas pacientes cuyo resultado de cultivo es desconocido y presenta los siguientes factores de riesgo:

- Trabajo de PP
- Fiebre intraparto
- Ruptura prematura de membranas \geq 18 h de evolución
- Bacteriuria positiva para estreptococo en el embarazo en curso
- Antecedentes de RN con sepsis neonatal por estreptococo beta-hemolítico del grupo B en partos anteriores.

Las pacientes tratadas por amenaza de PP deben ser evaluadas durante su internación (cultivo perianal y de introito vaginal); si resultan portadoras, deberán recibir profilaxis durante el trabajo de parto.³²

Para las pacientes sin alergia a la penicilina se recomienda:

- *Penicilina G 5 millones de unidades iniciales por vía intravenosa y luego 2.500.000 UI intravenosas cada 4 h hasta el nacimiento.*
- *Alternativa: ampicilina 2 g intravenosos como dosis inicial; luego 1 g cada 4 h hasta el nacimiento.*

Las mujeres con alto riesgo de anafilaxia secundaria a beta-lactámicos deben tratarse con:

- *Clindamicina 900 mg intravenosos cada 8 h hasta nacimiento, o*
- *Eritromicina 500 mg intravenosos cada 6 h hasta nacimiento.*

Si la susceptibilidad al germen no es conocida o es resistente a eritromicina o clindamicina, debe utilizarse vancomicina 1 g intravenoso cada 12 h hasta el nacimiento.¹⁰⁹⁻¹¹⁰

Bibliografía

- 1) Althabe F, Carroli G, Lede R, Belizán JM, Althabe OH. El parto Pretérmino: detección de riesgos y tratamientos preventivos. Pan Am J Public Health 1999; 5(6):373-385
- 2) The Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE Working Group) has developed a system for grading the quality of evidence (GRADE Working Group 2004, Schünemann 2006b, Guyatt 2008a, Guyatt 2008b). The BMJ encourages authors of clinical guidelines to use the GRADE system (www.bmj.com/advice/sections.shtml). The Cochrane Collaboration has adopted the



principles of the GRADE system for evaluating the quality of evidence for outcomes reported in systematic reviews

3) Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998; 339:313-20.

4) Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1020-37.

5) Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Harris Requejo J, Rubens C, Menon R y Van Look PFA. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull 31 World Health Organ* 2010;88:31–38

6) Fuente DEIS Ministerio de Salud de la Nación. Secretaría de Políticas. Regulación e Institutos. Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS). Estadísticas Vitales. Información Básica - Año 2009. Serie 5 - Número 53 Buenos Aires, República Argentina. Noviembre de 2010. <http://www.deis.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro53.pdf>

7) Owen J MD. Cap 5: Valoración ecográfica del cuello uterino como método de predicción del parto pretérmino. En Iams JD: Parto pretérmino. Clínicas de Perinatología. Vol.4/2003 ;725-746

8) Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006, 113(Suppl 3):17-42.

9) Valenti EA, Casasco G., Dericco M et al. Resultados obstétricos de los diferentes tipos de nacimientos pretérmino” presentado en XXVI Congreso Argentino de Ginecología y Obstetricia- FASGO 2009 y publicado en el libro del Congreso con el N° 132.

10) LATERRA C, Susacasa S, Frailuna MA, Ramírez Almanza S, Flores L, Barrere MB, Araujo MJ, Di Marco I, Valenti E. Amenaza de Parto Prematuro: Prevalencia de Factores de Riesgo. Revista Sardá. Resúmenes de las Jornadas 75 Aniversario de la Maternidad Sardá. 1ra. parte.p 27. Disponible en:

redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/912/91218702006.pdf

11) Huddlestone KW, Sánchez-Ramos L, Huddlestone JF. Tratamiento del parto pretérmino. Clínicas de Perinatología 2003; (4):795-816

12) Obstetric Guideline A2 Preterm Labor British Columbia Reproductive Care Program, march 2005: 1- 18. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/ccasn-racsac/dss/bc2-eng.php>

13) Romero R, Sirtori M, Oyarzum E et al. Infection and labor: V. Prevalence, Microbiology, and Clinical Significance of Intraamniotic Infection in Women with Preterm Labor and Intact Membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 16:817

14) Hauth JC, Andrews WW, Goldenberg RL. Infection-related risk factors predictive of spontaneous preterm labor and birth. *Prenat Neonat Med* 1998;3:86-90.

15) Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The Role of Inflammation and Infection in Preterm Birth: Maternal Systemic Inflammatory Response in Normal Pregnancy and Preterm Labor and Delivery. Disponible en: http://www.medscape.com/viewarticle/557080_13

16) Gómez LM, Sammel MD, Appleby DH, Elovitz MA, Baldwin DA, Jeffcoat MK, Macones GA, Parry S. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous



preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Apr;202(4):386.e1-6.

17) Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF 3rd. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jun;190(6):1504-8; discussion 3A.

18) Dizon-Townson DS. Preterm labour and delivery: a genetic predisposition. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001 Jul;15 Suppl 2:57-62.

19) Cheung YB, Yip P, Karlberg J. Mortality of Twins and Singletons by Gestational Age: A Varyng – Coeficient Approach. *Am J Epidemio.* 2000; 152(12):1107-1116

20) Cheung YB, Yip P, Karlberg J. Parametric modelling of neonatal mortality in relation to size at birth. *Statistics in Medicine* August 2001; 20(16):2455–2466. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sim.858/abstract>

21) Pararas, M., Skevaki, C., Kafetzis, D. Preterm birth due to maternal infection causative pathogens and modes of prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006. 25;562-569.

22) Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008; 371(9607): 164-175.

23) Gomez R; Romero R; Nien JK; Medina L; Carstens M; Kim YM; Espinoza J; Chaiworapongsa T; Gonzalez R; Iams JD; Rojas I. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians.* 2007; 20(2): 167-73.

24) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371(9606): 75-84.

25) Saurel-Cubizolles MJ, Zeitlin J, Lelong N, Papiernik E, Di Renzo GC, Breart G; Employment, Working Conditions, and Preterm Birth: Results From the EUROPOP Case-Control Survey EUROPOP Group. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58:395-401. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1732750/>

26) McCowan LME, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, Moss-Morris R, North RA. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study *BMJ* 2009;338:b1081 dot10.1136/bmj.b1081. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/338/bmj.b1081.abstract>

27) Launer LJ, Villar J, Kestler E, DeOnis M. The effect of maternal work on fetal growth an duration of pregnancy: a prospectie study. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:62-70

28) Pompeii LA, Savitz DA, Evenson KR, et al. Physical exertion at work and the risk of preterm delivery and small-for-gestational-age birth. *Obstet Gynecol* 2005;106:1279–88.

29) Olsen SF Is Supplementation with Marine Omega-3 Fatty Acids during pregnancy a useful tool in the prevention of preterm birth? *Clinical Obstetrics and Gynecology* December 2004;47(4):768-774.



- 30) Smuts CM, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, Carlson SE. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;101:469 - 479.
- 31) Casini S, Lucero GA, Hertz M, Andina E. Guía de control prenatal. Embarazo normal. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá* 2002; 2151-62. Disponible en: www.sarda.org.ar/content/download/795/5719/file/51-62.pdf
- 32) Cram LF, Zapata MI, Toy EC, Baker B 3rd. Genitourinary infections and their association with preterm labor. *Am. Fam. Physician.* Jan 2002; 65(2):241. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/2002/0115/p241.html>
- 33) Gilstrap LC 3rd, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;28:581-91.
- 34) Jones LA, Woodman PJ, Ruiz HE. Urinary Tract Infections in Pregnancy. Updated: Dec 9, 2009. Disponible en : <http://emedicine.medscape.com/article/452604-overview>
- 35) Ministerio de Salud. Guía Clínica. Prevención del parto prematuro. Santiago de Chile. Ministerio de Salud. 2005.
- 36) Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub2.
- 37) SOGC Clinical Practice Guideline. Nº 211: Yudin MH, Money DM; Infectious Diseases Committee. Screening and management of bacterial vaginosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 Aug;30(8):702-16. English, French. PubMed PMID: 18786293. Disponible en <http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui211CPg0808.pdf>
- 38) Buekens P, Alexander S, Boutsen M, Blondel B, Kaminski M, Reid M and European Community Collaborative Study Group on Prenatal Screening Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. *Lancet* 1994; 344:841-844. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7916399
- 39) Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC. *Effective care in pregnancy and childbirth.* Oxford: Oxford University Press, 1989 Chapter 44, pp. 694-695
- 40) Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC. *Effective care in pregnancy and childbirth.* Oxford: Oxford University Press, 1989 Chapter 44, pp. 730-745
- 41) Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy G, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D. Mid-trimester endovaginal sonography in women at risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001; 286:1340-8.
- 42) Owen J, Iams JD, Hauth JC. Vaginal sonography and cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:586-96.
- 43) Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Glud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. BJOG.* 2000 Mar;107(3):382-95. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10740336



- 44) Holbrook RH, Lirette M, Creasy RK eds. Weekly examination in patient at high risk of preterm delivery. En: Proceedings of the Society of Perinatal Obstetrics; 1985, Jan 31-Feb 2; New York: Thieme, 1985.
- 45) Csapo A. Progesterone "block". American Journal of Anatomy, 1956; 98: 273–291. doi: 10.1002/aja.1000980206
- 46) Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S, National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. N Engl J Med. 2003;348(24):2379-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12802023>
- 47) da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. Am J Obstet Gynecol. 2003 Feb;188(2):419-24.
- 48) Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH, for the Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N Engl J Med 2007; 357:462-469. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa067815>
- 49) Christian MS, Brent RL, Calda P. Embryo-fetal toxicity signals for 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in high-risk pregnancies: a review of the non-clinical literature for embryo-fetal toxicity with progestins. J Matern Fetal Neonatal Med. 2007 Feb;20(2):89-112. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437208>
- 50) Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, Einarson TR, Koren G. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 1995 Jan;85(1):141-9.
- 51) Society for Maternal Fetal Medicine Publications Committee. ACOG Committee Opinion number 419 October 2008 (replaces no. 291, November 2003). Use of progesterone to reduce preterm birth. Obstet Gynecol. 2008 Oct;112(4):963-5.
- 52) Farine D, Mundle WR, Dodd JM, Basso M, Delisle MF, Grabowska K, Hudon L, Menticoglou SM, Murphy-Kaulbeck LC, Ouellet A, Pressey T, Roggensack A, Gagnon R. Maternal Fetal Medicine Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The use of progesterone for prevention of preterm birth. J Obstet Gynaecol Can 2008;30(1):67-71
- 53) Tita ATN, Rouse DJ. Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention. Am J Obstet Gynecol. 2009 Mar;200(3):219-24
- 54) Berghella V, Figueroa D, Szychowski JM, Owen J, Hankins GD, Iams JD, Sheffield JS, Perez-Delboy A, Wing DA, Guzman ER; Vaginal Ultrasound Trial Consortium. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. Am J Obstet Gynecol. 2010 Apr;202(4):351.e1-6.



- 55) 1 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG District II. Preventing preterm birth: the role of 17- β -Hydroxyprogesterone Caproate. Jan 2009. Disponible en: <http://mail.ny.acog.org/website/17PResourceGuide.pdf>.
- 56) 1 Owen J, for de National Institute of Child Health and Human Development maternal Fetal Medicine Unit Network. Can Shortened mid-trimester cervical length predict early spontaneous preterm birth? (abstract 118) Soc Gynecol Investig 2002;9:103A
- 57) SOGC Clinical Practice Guidelines n°102. Van de n Hof M, Crane J. Ultrasound cervical assessment in predicting preterm birth. J Soc Obstet Gynaecol Can 2001;23(5):418-21.
- 58) SOGC Committee opinion N°103. Van den Hof M, De mianczuk NN. Content of a complete obstetrical ultrasound report. J Soc Obstet Gynaecol Can 2001;23(5):427-28
- 59) Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Sutura cervical (cerclaje) para prevenir la pérdida de embarazo en mujeres (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 60) Lockwood CJ. Overview of preterm labor and delivery. Up to Date. Última revisión sep 2010. Disponible en : http://www.uptodate.com/contents/overview-of-preterm-labor-and-delivery?source=search_result&selectedTitle=8%7E150
- 61) Management of Preterm Labor. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 18. AHRQ Publication No. 01-E020, October 2000. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
<http://text.nlm.nih.gov/ftrs/directBrowse.pl?collect=epc&dbName=ptermsum>
- 62) Creasy RK, Herron MA. Prevention of preterm birth. Semin Perinatol. 1981 Jul;5(3):295-302. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7025219>
- 63) Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. Obstet Gynecol. 1999 Nov;94(5 Pt 2):869-77.
- 64) Sosa C, Althabe F, Belizán J, Bergel E. Reposo en cama en los embarazos con feto único para la prevención de nacimientos prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 65) Stan C, Boulvain M, Hirsbrunner-Amagbaly P, Pfister R. Hidratación para el tratamiento del parto prematuro (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 66) Kulier R, Hofmeyr GJ. Tocolíticos para la sospecha de distrés fetal intraparto (Revisión Cochrane traducida). En: , 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de , 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).



- 67) Anotayanonth S, Subhedar NV, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD004352. DOI: 10.1002/14651858.CD004352.pub2
- 68) Warwick Giles W, Bisits A The presente and future of tocolysis. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2007; 21(5):857–868. doi:10.1016/j.bpobgyn.2007.03.011. Disponible en <<http://www.sciencedirect.com>>
- 69) Meloni A, Melis M, Alba E, Deiana S, Atzei A, Paoletti AM, Capobianco G, Dessole S, Benedetto Melis G. Medical therapy in the management of preterm birth. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2009 Oct; 22(3): 72-76
- 70) Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Antagonistas de receptores de oxitocina para la inhibición del trabajo de parto prematuro (Revisión Cochrane traducida). En: 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
- 71) Tan TC, Devendra K, Tan LK, Tan HK. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. Singapore Med J. 2006 May;47(5):361-6. Disponible en PubMed PMID: 16645683.
- 72) Bittar RE, Zugaib M. Tratamento do trabalho de parto prematuro. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2009;31(8):415-22. Disponible en:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0100-72032009000800008&lng=en&nrm=iso&tIng=pt>
- 73) Romero R, Sibai BM, Sanchez Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: A randomized, double blind, placebo controlled trial with tocolytic rescue. Am J Obstet Gynecol 2000;182:1173-83
- 74) Goldenberg RL. The management of preterm labor. Obstet Gynecol 2002; 100:1020-37.
- 75) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guidelines (1B). Tocolytic Drugs for Women in Preterm Labour. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) 2002 Oct. Disponible en: <<http://www.rcog.org.uk/guidelines>>
- 76) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline No.1A. Beta-agonists for the care of women in preterm labour. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, January 1997
- 77) Afschar P, Schöll W, Bader A, Bauer M, Winter R. A prospective randomized trial of atosiban versus hexoprenaline for acute tocolysis and intrauterine resuscitation. BJOG. 2004 Apr;111(4):316-8. Disponible en: PubMed PMID: 15008765
- 78) Papatsonis D, Van Geijn H, Adèr H, Lange F, Bleker O, Dekker G. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: A randomized multicenter trial. Obstet Gynecol. 1997;90:230-234.
- 79) Papatsonis D, van Geijn H, Bleker O, Adèr H, Dekker G. Hemodynamic and metabolic effects after nifedipine and ritodrine tocolysis. Int J Gynaecol Obstet. 2003;82:5-10.



- 80) Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: A meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2001;97:840-847.
- 81) Kurtzman JL, Thorp JM Jr, Spielman FJ, Mueller RC, Cefalo RC. Do nifedipine and verapamil potentiate the cardiac toxicity of magnesium sulfate? *Am J Perinatol.* 1993 Nov;10(6):450-2.
- 82) Oei SG, Mol BW, de Kleine MJ, Brölmann HA. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor; a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999 Oct;78(9):783-8. PubMed PMID: 10535341.
- 83) Lamont R, van Eyck J. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2002 Mar;99(3):518-9; author reply 519-20.
- 84) Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *BJOG.* 2003 Dec;110(12):1045-9.
- 85) Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD000940. DOI: 10.1002/14651858.CD000940.pub2. Disponible en: <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab000940.html>
- 86) Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060. Disponible en <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab001060.html>
- 87) Gaunekar NN, Crowther CA. Tratamiento de mantenimiento con bloqueantes de los canales de calcio para la prevención del parto prematuro después de una amenaza de trabajo de parto prematuro (Revisión Cochrane traducida). En: 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
- 88) Berkman, ND, Thorp, JM Jr, Hartmann, KE, et al. Management of preterm labor. Evidence Report/Technology Assessment No. 18 (Prepared by Research Triangle Institute under Contract No. 290-97-0011). AHRQ Publication No. 01-E021. Rockville (MD) Agency for Healthcare Research and Quality. December 2000.
- 89) Berkman N, Thorp JM, Lohr KN, Carey TS, et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: A review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1648-59
- 90) Bukowski R, Saade GR. New Developments in the management of preterm labor. *Seminars in Perinatology.* 2001 Oct; 25(5):272-294. Disponible en: [http://www.seminperinat.com/article/S0146-0005\(01\)80034-3/abstract](http://www.seminperinat.com/article/S0146-0005(01)80034-3/abstract)
- 91) Borna S, Sahabi N, Borna Sedigheh, et al. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomized controlled trial. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008 Feb;48:58-63



- 92) Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, Dante G, Volpe A. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007;196:453e1–453e4.
- 93) Chanrachakul B, Broughton Pipkin F, Warren AY, Arulkumaran S, Khan RN. Progesterone enhances the tocolytic effect of ritodrine in isolated pregnant human myometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Feb;192(2):458-63.
- 94) Meirowitz NB, Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Value of maintenance therapy with oral tocolytics: a systematic review. *J Matern Fetal Med.* 1999 Jul-Aug;8(4):177-83.
- 95) Green-top Guideline No. 7. Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) 2010 Oct. Disponible en: <http://www.rcog.org.uk/guidelines>
- 96) Lawson EE. Antenatal Corticosteroids - Too Much of a Good Thing? *JAMA.* 2001;286(13):1628- 1630. doi: 10.1001/jama.286.13.1628
- 97) Crowley P. Corticosteroids prior to preterm delivery. In: Neilson SP, Crowther CA, Hodnett ED, Hofmeyr GJ (eds.) *Pregnancy and childbirth Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews.* Disponible en: The Cochrane Library. The Cochrane Collaboration; Issue 4, September 1997.
- 98) Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee MJ, MacGregor S, Parilla BV, Davies J, Hanlon-Lundberg K, Simpson L, Stone J, Wing D, Ogasawara K, Muraskas J. Single vs Weekly Courses of Antenatal Corticosteroids for Women at Risk of Preterm Delivery. A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2001;286(13):1581-1587. doi: 10.1001/jama.286.13.1581
- 99) National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol.* 2001 Jul;98(1):144-50. También disponible en: <<http://consensus.nih.gov/2000/2000AntenatalCorticosteroidsRevisited112html.htm>>
- 100) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 97: Fetal lung maturity. *Obstet Gynecol.* 2008 Sep;112(3):717-26
- 101) Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E (Coordinators of WAPM Prematurity working group) Recommendations and guidelines for perinatal practice. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation J. *Perinat. Med.* 2008;36:191– 196
- 102) Sayres WG Jr. Preterm labor. *Am Fam Physician.* 2010 Feb 15;81(4):477-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20148502>
- 103) Green-top Guidelines (1B). Tocolytic Drugs for Women in Preterm Labour. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) 2002 Oct. Disponible en: <http://www.rcog.org.uk/guidelines>
- 104) Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Aug;181(2):484-90.



- 105) Macones GA, Berlin M, Berlin JA. Efficacy of oral beta-agonist maintenance therapy in preterm labor: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1995 Feb;85(2):313-7.
- 106) Schmitz T, Cabrol D. Tocolysis. Atosiban, an oxytocin-receptor antagonist. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2001 May;30(3):238-45. Disponible en: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11397999>>
- 107) Rozenberg P. Tocolysis, use of beta-sympatomimetics for threatening preterm delivery: a critical review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2001 May;30(3):221-30. Disponible en:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11397997>>
- 108) Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001;6:358(9288):1184-5
- 109) Reisner DP; Haas MJ; Zingheim RW; Williams MA; Luthy DA. Performance of a group B streptococcal prophylaxis protocol combining high-risk treatment and low-risk screening. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jun;182(6):1335-43
- 110) Main EK, Slagle T. Prevention of early-onset invasive neonatal group B streptococcal disease in private hospital setting: The superiority of culture-based protocols. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jun; 182(6):1344-54
- 111) Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Erez O, Pineles BL, Gotsch F, Mittal P, Than NG, Espinoza J, Hassan SS. Recurrent preterm birth. *Semin Perinatol.* 2007 Jun;31(3):142-58.
- 112) Moore LE. Recurrent risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008 Sep;35(3):459-71
- 113) Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, Caritis SN, Miodovnik M, Menard MK, Thurnau GR, Dombrowski MP, Roberts JM, McNellis D. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Nov;181(5 Pt 1):1216-21
- 114) Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Aug;203(2):89-100.